

PCT/EP04/8509



MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

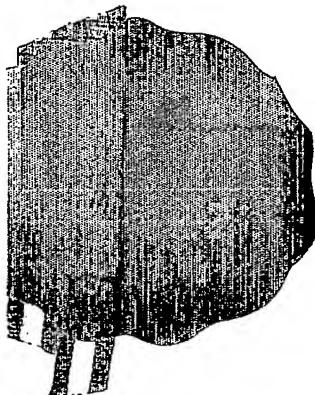
REC'D 13 OCT 2004

WIPO PCT

# CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301809, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 30 de Julio de 2003.

Madrid, 29 de Julio de 2004



El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

MIGUEL HIDALGO LLAMAS

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



## Oficina Española de Patentes y Marcas

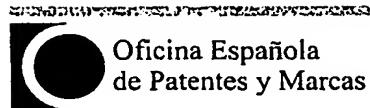
## INSTANCIA DE SOLICITUD

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| (1) MODALIDAD:<br><input checked="" type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCION  |  | <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD   |  |
| (2) TIPO DE SOLICITUD:<br><br><input type="checkbox"/> ADICIÓN A LA PATENTE<br><input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL<br><input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD<br><input type="checkbox"/> TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA<br><input type="checkbox"/> PCT: ENTRADA FASE NACIONAL  |  | (3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:<br>MODALIDAD<br>Nº SOLICITUD<br>FECHA SOLICITUD   |  |
|   |  | FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.   |  |
|   |  | FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.  |  |
|   |  | (4) LUGAR DE PRESENTACIÓN: CÓDIGO<br>MADRID 28  |  |
| (5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL<br>LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.   |  | NOMBRE<br>NACIONALIDAD<br>ESPAÑOLA<br>CÓDIGO PAÍS<br>ES<br>DNI/CIF<br>A-08037236<br>CNAE<br>4<br>Pyme   |  |
| (6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:<br>DOMICILIO Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221<br>LOCALIDAD BARCELONA<br>PROVINCIA BARCELONA<br>PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA<br>NACIONALIDAD ESPAÑOLA  |  | OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS<br>Dpto. SECRETARIA GENERAL-TELÉFONO<br>REPROGRAFIA FAX<br>Panamá, 1 - Madrid 28001 CORREO ELECTRÓNICO<br>CÓDIGO POSTAL 08041<br>CÓDIGO PAÍS ES<br>CÓDIGO PAÍS ES |  |
| (7) INVENTOR (ES):<br>TORRENS JOVER<br>ALVAREZ MATHIEU<br>SAENZ DE TEJADA GORMAN  |  | APELIDOS<br>NOMBRE<br>NACIONALIDAD<br>ESPAÑOLA<br>ESPAÑOLA<br>ESPAÑOLA<br>CÓDIGO PAÍS<br>ES<br>ES<br>ES   |  |
| (8)<br><input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR<br><input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR  |  | (9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:<br><br><input checked="" type="checkbox"/> INVENC. LABORAL<br><input checked="" type="checkbox"/> CONTRATO<br><input type="checkbox"/> SUCESIÓN                      |  |
| (10) TÍTULO DE LA INVENCION:<br>COMBINACION DE PRINCIPIO ACTIVO QUE COMPRENDE UN COMPUESTO 2,5-DIHIDROXIBENCENOSULFONICO Y UN MODULADOR DE LOS CANALES DE K+  |  |   |  |
| (11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:   |  | <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO  |  |
| (12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR  |  | FECHA   |  |
| (13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:<br>PAÍS DE ORIGEN  |  | CÓDIGO PAÍS NÚMERO FECHA  |  |
| (14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES <input type="checkbox"/>   |  |   |  |
| (15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)<br>ANGEL DAVILA BAZ 544/4 c/Goya No.11, 28001 MADRID  |  |   |  |
| (16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:<br><br><input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: 22<br><input checked="" type="checkbox"/> Nº DE REIVINDICACIONES: 45<br><input type="checkbox"/> DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:<br><input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:<br><input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN<br><input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD<br><input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD |  | FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE<br><br><br>(VER COMUNICACIÓN)  |  |
|   |  | FIRMA DEL FUNCIONARIO   |  |
| NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:<br>Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.   |  |   |  |

MOD. 31011 = 1-EMPLAR PARA EL EXPEDIENTE



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



## HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

NÚMERO DE SOLICITUD

200301000

FECHA DE PRESENTACIÓN

PATENTE DE INVENCIÓN

MODELO DE UTILIDAD

| (5) SOLICITANTES: | APELLIDOS O<br>DENOMINACIÓN SOCIAL | NOMBRE | NACIONALIDAD | CÓDIGO<br>PAÍS | DNI/CIF | CNAE | PYM |
|-------------------|------------------------------------|--------|--------------|----------------|---------|------|-----|
|                   |                                    |        |              |                |         |      |     |

| (7) INVENTORES:            | APELLIDOS | NOMBRE                    | NACIONALIDAD        |
|----------------------------|-----------|---------------------------|---------------------|
| ANGULO FRUTOS<br>BUSCHMANN |           | JAVIER<br>HELMUT HEINRICH | ESPAÑOLA<br>ALEMANA |

| (12) EXPOSICIONES OFICIALES: | LUGAR | FECHA |
|------------------------------|-------|-------|
|                              |       |       |

| (13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: | CÓDIGO<br>PAÍS | NÚMERO | FECHA |
|----------------------------------|----------------|--------|-------|
| PAÍS DE ORIGEN                   |                |        |       |



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301809

FECHA DE PRESENTACIÓN

## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

### COMBINACION DE PRINCIPIO ACTIVO QUE COMPRENDE UN COMPUESTO 2,5-DIHIDROXIBENCENOSULFONICO Y UN MODULADOR DE LOS CANALES DE K+.

La presente invención se refiere a una combinación de principio activo que comprende al menos un compuesto 2,5-dihidroxibencenosulfónico y al menos un modulador de los canales de K+, un medicamento que comprende dicha combinación de principio activo, una formulación farmacéutica que comprende dicha combinación de principio activo y el uso de dicha combinación de principio activo para la fabricación de un medicamento.

GRÁFICO



(12) **SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

(21) NÚMERO DE SOLICITUD  
**P200301809**

|  |   |                       |  |
|--|---|-----------------------|--|
| (31) NÚMERO  | DATOS DE PRIORIDAD<br>(32) FECHA        | (33) PAÍS             | (22) FECHA DE PRESENTACIÓN             |
| (71) SOLICITANTE (S)<br><b>LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.</b>   |   |                       | (62) PATENTE DE LA QUE ES<br>DIVISORIA |
| DOMICILIO <b>Avda. Mare de Deu de Montserrat 221, 08041<br/>BARCELONA</b>  |   | NACIONALIDAD ESPAÑOLA |  |
| (72) INVENTOR (ES) <b>D. ANTONI TORRENS JOVER., D<sup>a</sup> INES ALVAREZ MATHEU., D. IÑIGO SAENZ DE TEJADA GORMAN., D. JAVIER<br/>ANGULO FRUTOS., D. HELMUT HEINRICH BUSCHMANN</b>   |   |                       |  |
| (51) Int. Cl.  | GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN) |                       |  |
| (54) TÍTULO DE LA INVENCION<br><b>COMBINACION DE PRINCIPIO ACTIVO QUE COMPRENDE UN<br/>COMPUESTO 2,5-DIHIDROXIBENCENOSULFONICO Y UN MODULADOR<br/>DE LOS CANALES DE K<sup>+</sup>.</b> |   |                       |  |

(57) RESUMEN

**COMBINACION DE PRINCIPIO ACTIVO QUE COMPRENDE UN COMPUESTO 2,5-DIHIDROXIBENCENOSULFONICO Y  
UN MODULADOR DE LOS CANALES DE K<sup>+</sup>.**

La presente invención se refiere a una combinación de principio activo que comprende al menos un compuesto 2,5-dihidroxibencenosulfónico y al menos un modulador de los canales de K<sup>+</sup>, un medicamento que comprende dicha combinación de principio activo, una formulación farmacéutica que comprende dicha combinación de principio activo y el uso de dicha combinación de principio activo para la fabricación de un medicamento.

**Combinación de principio activo que comprende un compuesto 2,5-dihidroxibencenosulfónico y un modulador de los canales de K<sup>+</sup>**

La presente invención se refiere a una combinación de principio activo que comprende al menos un compuesto 2,5-dihidroxibencenosulfónico y al menos un modulador de los canales iónicos de potasio, un medicamento que comprende dicha combinación de principio activo, una formulación farmacéutica que comprende dicha combinación de principio activo y el uso de dicha combinación de principio activo para la fabricación de un medicamento.

10

Los canales iónicos de potasio (K<sup>+</sup>) desempeñan un papel crucial en muchos procesos fisiológicos, por ejemplo en la regulación del tono vascular. Por consiguiente, las sustancias farmacológicamente activas que actúan como moduladores de la actividad de los canales de K<sup>+</sup>, como los abridores de los canales de K<sup>+</sup> o los bloqueadores de los canales de K<sup>+</sup>, son ahora ampliamente reconocidos en el tratamiento de diversos trastornos relacionados con los canales de K<sup>+</sup>, como las enfermedades vasculares, diabetes o hipercolesterolemia.

15

20

Aunque los moduladores de K<sup>+</sup> convencionales son eficaces para tratar estos trastornos relacionados con los canales de K<sup>+</sup>, muestran efectos secundarios adversos, desde cefalea hasta acontecimientos potencialmente mortales como cardiomiopatías.

25

Por tanto, fue objeto de la presente invención proporcionar un medicamento adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con los canales de K<sup>+</sup>, que preferiblemente no muestre los efectos secundarios adversos de los moduladores de K<sup>+</sup> conocidos, o que dichos efectos sean como mínimo menos frecuentes y/o menos pronunciados.

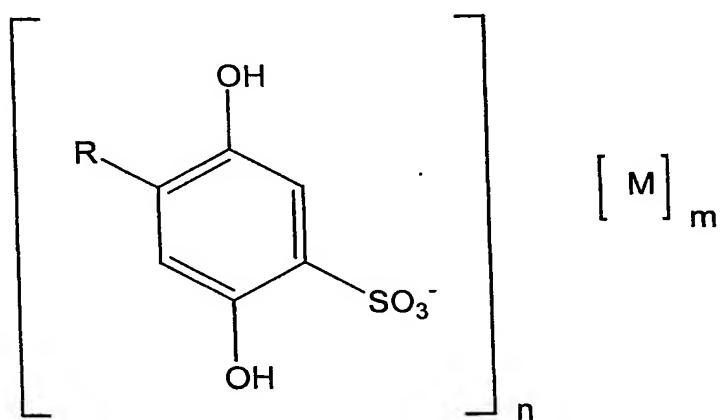
30

Sorprendentemente, se ha hallado que la eficacia farmacológica de los abridores de los canales de  $K^+$  puede aumentarse mediante administración combinada con uno o más compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de fórmula general I mostrada a continuación. Por consiguiente, puede reducirse la dosis de modulador de los canales de  $K^+$ , obteniéndose efectos secundarios adversos más escasos y menos pronunciados, cuando no inexistentes.

Así, un aspecto de la presente invención es una combinación de principio activo que comprende

10

(A) al menos un compuesto 2,5-dihidroxibencenosulfónico de fórmula general I,



15

en la cual

R representa H o  $SO_3^-$ ,

20

M representa al menos un catión

n representa 1 o 2

m representa 1 o 2,

opcionalmente en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable, y

(B) al menos un modulador de los canales de K<sup>+</sup>.

5

El catión M de los compuestos 2,5 dihidroxibencenosulfónicos de fórmula general I puede ser cualquier catión fisiológicamente aceptable conocido en el estado de la técnica, por ejemplo en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Editors), „Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selections and Use“, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Suiza, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002. La descripción bibliográfica respectiva se incorpora aquí como referencia y forma parte de la presentación. Los expertos en el estado de la técnica entienden que el catión M debe escogerse de forma que la carga global del compuesto 2,5-dihidroxibencenosulfónico de fórmula general I sea neutral.

10

15

La presente invención incluye el uso de una mezcla de al menos dos de los compuestos 2,5 dihidroxibencenosulfónicos de fórmula general I mencionados anteriormente, así como una mezcla de sales de estos compuestos, es decir, compuestos con distintos cationes M y/o diferentes residuos 2,5 dihidroxibencenosulfónicos como componente (A).

20

Preferiblemente el (los) catión(es) M del compuesto 2,5 dihidroxibencenosulfónico de fórmula general I se selecciona(n) del grupo consistente en Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y [NH<sub>4-x</sub>R<sub>x</sub>]<sup>+</sup>, en el cual x es 0, 1, 2, 3 o 4 y R representa un radical alquilo C<sub>1-4</sub> ramificado o lineal. Si x es superior a 1, es decir, si dos o más radicales alquilo están presentes en el catión [NH<sub>4-x</sub>R<sub>x</sub>]<sup>+</sup>, pueden ser idénticos o diferentes, prefiriéndose radicales alquilo idénticos.

25

Preferiblemente la combinación de principio activo de la presente invención puede comprender uno o más compuestos seleccionados del grupo consistente en 2,5-dihidroxibencenosulfonato cálcico (dobesilato cálcico), 2,5-dihidroxibencenosulfonato de dietilamonio (etamsilato) y

30

2,5-dihidroxibenceno-1,4-disulfonato de bis dietilamonio(persilato). Más preferiblemente aún, 2,5-dihidroxibencenosulfonato cálcico (dobesilato cálcico) se utiliza para la combinación de principio activo según la presente invención.

5 Los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfonato de fórmula general I utilizados inventivamente también pueden estar en forma de solvatos, particularmente en forma de hidratos. La fabricación de los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfonato de fórmula general I así como de sus solvatos puede efectuarse utilizando reactivos y métodos conocidos en el estado de la

10 técnica.

La fabricación de 2,5-dihidroxibencenosulfonato cálcico (dobesilato cálcico) y 2,5-dihidroxibencenosulfonato de dietilamonio (etamsilato) se conoce, por ejemplo, de „The Merck Index“-13<sup>th</sup> edition, Merck & Co., R. Rahway, N.J., USA, 2001. Dicha descripción bibliográfica se incorpora aquí como referencia y forma parte de la divulgación. La fabricación de 2,5-dihidroxibenceno-1,4-disulfonato de bisdietilamonio (persilato) se conoce, por ejemplo, de la Patente Francesa FR 73/17709 (Publication No. 2,201,888). La descripción respectiva se incorpora aquí como referencia y forma parte de la divulgación.

20 Según la presente invención, puede utilizarse cualquier modulador de los canales de K<sup>+</sup> en la combinación inventiva de principio activo como componente (B). Es bien sabido en el estado de la técnica que existen diferentes tipos y subtipos de canales K<sup>+</sup>, por ejemplo, Christopher G. Sobey "Potassium Canal Function in Vascular Disease, Arterioscler. Throm. Vasc. Biol., January 2001, páginas 28 en adelante, que se incorpora aquí como referencia y forma parte de la divulgación. Generalmente, moduladores de canales K<sup>+</sup> distintos muestran actividad distinta para los diferentes canales K<sup>+</sup>. Métodos conocidos en el estado de la técnica muestran para qué tipo de canal K<sup>+</sup> un determinado modulador tiene mejor actividad.

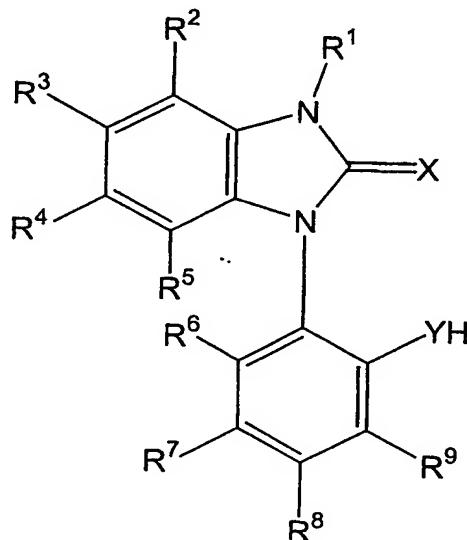
25

30

Es un aspecto preferido de la presente invención, el componente (B) de la combinación inventiva de principio activo es un abridor de canales de  $K^+$ . Los abridores de canales  $K^+$  adecuados y los métodos para su preparación son conocidos en el arte de la técnica anterior y pueden utilizarse según la 5 presente invención.

Preferiblemente, la combinación inventiva de principio activo comprende uno o más abridores de los canales de  $K^+$  seleccionado(s) del grupo consistente en derivados benzimidazoles de fórmula general I,

10



15

en la cual

X representa O, S o NCN,

20

Y representa O u S,

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, NH<sub>2</sub> o un radical alquilo alquilo-C<sub>1-6</sub> ramificado o lineal,

5 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, C(=O)-fenilo o SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, en el cual R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, idénticos o diferentes, representan H o alquilo-C<sub>1-6</sub>,

10 R<sup>6</sup> representa hidrógeno o NO<sub>2</sub>,

10 R<sup>7</sup> representa hidrógeno, halógeno, fenilo, CF<sub>3</sub> o NO<sub>2</sub>, o

15 R<sup>8</sup> representa hidrógeno o NO<sub>2</sub>,

15 o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con los dos átomos puente de carbono del anillo fenílico forman un anillo carbocíclico C<sub>4-7</sub> que puede ser saturado, insaturado o aromático,

20 R<sup>9</sup> es hidrógeno, halógeno, NO<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, en el cual R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo-C<sub>1-6</sub>,

25 opcionalmente en forma del solvato correspondiente, o uno de sus solvatos correspondientes, preferiblemente el derivado benzimidazol de fórmula general I es 1-[2-Hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (NS1619), 6-Amino-1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-4-piperidinopirimidina (minoxidil), (R)-(-)-2-[4-(4-Metil-6-oxo-1,4,5,6,-tetrahidropiridazin-3-il)fenilhidrazono]propanodinitrilo (levosimendan),

30 ácido-N-[2-Amino-4-(4-fluorobenzilamino)fenil] carbámico éster etílico (retigabina),

(-)-3-[5-oxo-2-(trifluorometil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4(S)-il]benzonitrilo (ZD-0947), 2-Amino-5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carbonitrilo (NS-8), (3S, 4R)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-(2-oxopiperidin-1-il)-N-fenil-1-benzopiran-6-sulfonamida (KCO-912), (6-cloro-3-(1-metilciclopropilamino)-4H-tieno[3,2-e][1,2,4]tiadiazina-1,1-dióxido (NN-414), ABT-598, clorhidrato de iptakalim, pinacidil, cromakalin, levromakalin, aprikalim, N-(2-Hidroxietil)piridin-3-carboxamida nitrato ester (nicorandil), ( $\pm$ )-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,3-dihidro-3-fluoro-6-(trifluorometil)-2H-indol-2-ona y ((3S)-(+)-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,3-dihidro-3-fluoro-6-(trifluorometil)-2H-indol-2-ona (también conocida como BMS-204352). Más preferiblemente aún, NS1619 y/o pinadicil se usan como moduladores de los canales de  $K^+$  en la combinación de principio activo según la presente invención.

La fabricación de los arriba mencionados moduladores de los canales iónicos de potasio es bien conocida en el arte de la técnica, por ejemplo con los derivados benzimidazoles de EP 0 477 818 A2, que se incorpora aquí por referencia y forma parte de la divulgación.

Preferiblemente, la combinación inventiva de principio activo comprende el componente (A) en una cantidad de 0,1  $\mu$ M a 100  $\mu$ M, más preferiblemente de 1  $\mu$ M a 10  $\mu$ M, y el componente (B) en una cantidad de 0,001  $\mu$ M a 100  $\mu$ M, más preferiblemente de 0,01  $\mu$ M a 10  $\mu$ M.

Tambien preferiblemente, la combinación inventiva de principio activo comprende el componente (A) en una cantidad de 10 mg a 1000 mg, más preferiblemente de 50 mg a 500 mg, y el componente (B) en una cantidad de 1 mg a 100 mg, más preferiblemente de 5 mg a 50 mg.

Otro aspecto de la presente invención es un medicamento que comprende una combinación inventiva de principio activo y opcionalmente al menos otro principio activo y/o opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

Dicho medicamento es particularmente adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de disfunción sexual masculina, preferiblemente disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, hipertensión, diabetes mellitus de tipo I, diabetes mellitus de tipo II, hipercolesterolemia, inestabilidad vesical, incontinencia urinaria, asma, lesión isquémica, insuficiencia isquémica cerebral, enfermedades cardiovasculares, parto prematuro o detención del parto para preparación a cesárea, estimulador del crecimiento capilar, epilepsia, trastornos del aparato digestivo incluyendo úlceras y/o dispepsia, espasmos e inflamación, así como enfermedades inflamatorias y cáncer.

10 Otro aspecto de la presente invención es el uso de una combinación inventiva de principio activo para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de disfunción sexual masculina, preferiblemente disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, hipertensión, diabetes mellitus de tipo I, diabetes mellitus de tipo II, hipercolesterolemia, inestabilidad vesical, incontinencia urinaria, asma, lesión isquémica, insuficiencia isquémica cerebral, enfermedades cardiovasculares, parto prematuro o detención del parto para preparación a cesárea, estimulador del crecimiento capilar, epilepsia, trastornos del aparato digestivo incluyendo úlceras y/o dispepsia, espasmos e inflamación, así como enfermedades inflamatorias y cáncer.

15

20

25 Los expertos en el estado de la técnica entienden que los componentes (A) y (B) de la combinación de principio activo según la presente invención pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente uno con otro, por lo que en cada caso los componentes (A) y (B) pueden administrarse por vías idénticas o distintas, por ejemplo, oralmente o parenteralmente. Preferiblemente, ambos compuestos (A) y (B) se administran simultáneamente por una misma vía de administración.

Otro aspecto de la presente invención son formulaciones farmacéuticas en diferentes formas farmacéuticas, que comprende una combinación inventiva de principio activo y opcionalmente al menos otro principio activo y/o opcionalmente al menos uno auxiliar.

5

Como bien saben los expertos en el estado de la técnica, las formulaciones farmacéuticas pueden, dependiendo de su vía de administración, contener también una o más sustancias auxiliares conocidas en el estado de la técnica.

10

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención pueden elaborarse mediante procedimientos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo a partir de los índices de: „Pharmaceutics: the Science of Dosage Forms”, Second Edition, Aulton, M.E. (Ed.) Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); „Encyclopedia of Pharmaceutical Technology”, Second Edition, Swarbrick, J. and Boylan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002); „Modern Pharmaceutics”, Fourth Edition, Banker G.S. y Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. New York 2002 y „The Theory and Practice of Industrial Pharmacy”, Lachman L., Lieberman H. and Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). Las descripciones respectivas se incorporan aquí por referencia y forman parte de la presentación.

En una realización preferida de la presente invención, la formulación farmacéutica es adecuada para administración oral.

25

Si la formulación farmacéutica es adecuada para administración oral, puede estar preferiblemente en forma de comprimido, cápsula o suspensión.

30

La formulación farmacéutica de la presente invención para administración oral también puede estar en forma de multipartículas, preferiblemente pellets o gránulos, opcionalmente comprimidos en un comprimido, llenados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados son conocidos en el arte de la técnica.

En una realización de la presente invención, la formulación farmacéutica comprende al menos uno de los componentes (A) y (B) al menos parcialmente en una forma de liberación sostenida.

5 Al incorporar uno o ambos de estos componentes al menos parcialmente o completamente en una forma de liberación sostenida, es posible alargar la duración de su efecto, permitiendo los efectos beneficiosos de dicha forma de liberación sostenida, por ejemplo el mantenimiento de las concentraciones en sangre.

10 Formas de liberación sostenida adecuadas, así como materiales y métodos para su preparación, son conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo a partir de los índices de „Modified-Release Drug Delivery Technology“, Rathbone, M.J. Hadgraft, J. y Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); „Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology“, Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, (2000); „Controlled Drug Delivery“, Vol. I, Basic Concepts, Bruck; S.D. (Ed.), CRC Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. and Yoshikawa, H., „Oral Drug delivery“, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., „Oral drug delivery, small intestine and colon“, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 698-728. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan aquí por referencia y forman parte de la presentación.

25 Si la formulación farmacéutica según la presente invención comprende al menos uno de los componentes (A) y (B) al menos parcialmente en forma de liberación sostenida, dicha liberación sostenida puede preferiblemente conseguirse mediante la aplicación de al menos un recubrimiento o provisión de matriz que comprenda al menos un material de liberación sostenida.

El material de liberación sostenida se basa preferiblemente en un polímero natural, semisintético o sintético, no hidrosoluble, opcionalmente modificado, o en una cera, o grasa, o alcohol graso, o ácido graso natural, semisintético o sintético, o en una mezcla de al menos dos de los compuestos arriba mencionados.

5

Los polímeros no hidrosolubles utilizados para fabricar el material de liberación sostenida se basan preferiblemente en una resina acrílica, que se selecciona preferiblemente a partir del grupo de los poli(met)acrilatos, más

10

preferiblemente de los polialquilo(C<sub>1-4</sub>)(met)acrilatos, polidialquilamino(C<sub>1-4</sub>)alquilo(C<sub>1-4</sub>) (met)acrilatos y/o copolímeros o mezclas de ellos, y, más preferiblemente aún, de los copolímeros del etilacrilato y el metilmetacrilato con una relación molar monomérica 2:1 (Eudragit NE30D®), copolímeros del etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato con una relación molar monomérica 1:2:0,1 (Eudragit RS®), copolímeros del etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato con una relación molar monomérica 1:2:0,2 (Eudragit RL®), o una mezcla de al menos dos de los copolímeros arriba mencionados. Estos materiales de recubrimiento están disponibles comercialmente como dispersiones acuosas de látex al 30 % p., es

20

dicho, como Eudragit RS30D®, Eudragit NE30D® o Eudragit RL30D®, y también pueden utilizarse como tales a efectos de recubrimiento.

25

En otra realización, el material de liberación sostenida se basa en derivados no hidrosolubles de celulosa, preferiblemente alquilcelulosa, prefiriéndose en especial la etilcelulosa o los ésteres de celulosa, por ejemplo, acetatocelulosa. Las dispersiones de etilcelulosa acuosa están disponibles comercialmente, por ejemplo, con las marcas Aquacoat® o Surelease®.

30

Como ceras, grasas o alcoholes grasos naturales, semisintéticos o sintéticos, el material de liberación sostenida puede basarse en cera de carnauba, cera de abejas, glicerolmonoestearato, glicerolmonobehenato,

glicerolditriptalmitoestearato, cera microcristalina, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico o una mezcla de al menos dos de estos componentes.

Los polímeros de material de liberación sostenida arriba mencionados, también 5 pueden incorporar un plastificante convencional, fisiológicamente aceptable en cantidades conocidas en el arte de la técnica.

Ejemplos de plastificantes adecuados son diésteres lipofílicos de un ácido 10 dicarboxílico alifático o aromático C<sub>6</sub>-C<sub>40</sub> y un alcohol alifático C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, como por ejemplo, dibutilftalato, dietilftalato, dibutilsebacato o dietilsebacato, ésteres hidrofílicos o lipofílicos del ácido cítrico, por ejemplo, trietilcitrato, tributilcitrato, acetiltributilcitrato o acetiltrietilcitrato, polietilenglicoles, propilenglicoles, ésteres del glicerol, por ejemplo, triacetina, Myvacet® (mono y diglicéridos acetilados, C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> a C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>O<sub>7</sub>), triglicéridos de cadena media (Miglyol®), ácido oleico o mezclas de al menos dos de los mencionados plastificantes.

Las dispersiones acuosas de Eudragit RS® y, opcionalmente, de Eudragit RL® 15 contienen principalmente trietilcitrato. El material de liberación sostenida puede incorporar uno o más plastificantes en cantidad de, por ejemplo, 5 a 50 % p. en función de la cantidad de polímero(s) utilizada.

El material de liberación sostenida también puede contener otras sustancias 20 auxiliares convencionales conocidas en el arte de la técnica, por ejemplo, lubricantes, pigmentos coloreados o surfactantes.

La formulación farmacéutica de la presente invención también puede 25 comprender al menos uno de los componentes (A) y (B) cubierto con recubrimiento entérico que se disuelve en función del pH. Debido a este recubrimiento, toda o sólo una parte de la formulación farmacéutica puede pasar por el estómago sin disolverse y los componentes (A) y/o (B) sólo se 30 liberarán en el tracto intestinal. El recubrimiento entérico se disuelve preferiblemente a un pH entre 5 y 7,5.

El recubrimiento entérico puede basarse en cualquier material entérico conocido en el arte de la técnica, por ejemplo, en copolímeros del ácido metacrílico/ metilmetacrilato con una relación molar monomérica 1:1 (Eudragit L®), copolímeros del ácido metacrílico/ metilmetacrilato con una relación molar monomérica de 1:2 (Eudragit S®), copolímeros del ácido metacrílico/ etilacrilato con una relación molar monomérica de 1:1 (Eudragit L30D-55®), copolímeros del ácido metacrílico /metilacrilato/ metilmetacrilato con una relación molar monomérica de 7:3:1 (Eudragit FS®), shellac, hidroxipropilmetylcelulosa-acetatosuccinato, acetatocecelulosa-ftalatos o una mezcla de al menos dos de estos componentes que también pueden utilizarse opcionalmente en combinación con los poli(met)acrilatos no hidrosolubles, arriba mencionados, preferiblemente en combinación con Eudragit NE309D®, Eudragit RL® y/o Eudragit RS®.

Los recubrimientos de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden aplicarse a través de los procesos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo, de Johnson, J.L., „Pharmaceutical tablet coating“, Coatings Technology Handbook (Second Edition), Satas, D. and Tracton, A.A. (Eds), Marcel Dekker, Inc. New York, (2001), 863-866; Carstensen, T., „Coating Tablets in Advanced Pharmaceutical Solids“, Swarbrick, J. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York (2001), 455-468; Leopold, C.S., „Coated dosage forms for colon-specific drug delivery“, Pharmaceutical Science & Technology Today, 2(5), 197-204 (1999), Rhodes, C.T. y Porter, S.C., Coatings, en Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 1, 299-311. Las correspondientes descripciones se incorporan por referencia y forman parte de la presentación.

En otra realización, la formulación farmacéutica de la presente invención contiene uno o ambos de los componentes (A) y (B) no sólo en forma de liberación sostenida, sino también en forma no retardada. Mediante combinación con la forma de liberación inmediata, se consigue una dosis inicial

elevada para la rápida instauración del efecto beneficioso. La liberación lenta de la forma de liberación sostenida previene entonces que el efecto beneficioso disminuya. Tal formulación farmacéutica es particularmente útil para el tratamiento de problemas agudos de la salud.

5

Esto puede conseguirse, por ejemplo, con una formulación farmacéutica que tenga al menos un recubrimiento de liberación inmediata que comprenda al menos uno de los componentes (A) y (B) para aportar una rápida instauración del efecto beneficioso después de su administración al paciente.

10

En otra realización preferida de la presente invención, la formulación farmacéutica es adecuada para administración parenteral, preferiblemente administración intravenosa.

15

## **Métodos farmacológicos**

### **Métodos in-vitro**

#### **Reactividad vascular de las arterias de resistencia del pene humanas**

20

Las pequeñas arterias del pene, las arterias helicinas (diámetro de la luz 150 – 400  $\mu\text{m}$ ), que constituyen las ramas terminales de las arterias profundas del pene, se diseccionan eliminando cuidadosamente el tejido trabecular adherente y, posteriormente, se montan segmentos de anillos arteriales (de 2 mm de longitud) en dos cables de 40  $\mu\text{m}$  en miógrafos microvasculares dobles Halpem-Mulvany (J.P. Trading, Aarhus, Dinamarca) para el registro de la tensión isométrica. Los segmentos vasculares se dejan equilibrar durante 30 min en solución salina fisiológica (SSF) con la siguiente composición (mmol/l):

25

119 NaCl, 4,6 KCl, 1,5 CaCl<sub>2</sub>, 1,2 MgCl<sub>2</sub>, 24,9 NaHCO<sub>3</sub>, 11 glucosa, 1,2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,027 EDTA en agua a 37° C, gasificado continuadamente con una mezcla de un 95% de O<sub>2</sub>/5% de CO<sub>2</sub> para mantener un pH de 7,4. Bajo una presión transmural de 100 mmHg (L<sub>100</sub>), se determinan in situ la tensión pasiva

30

y la circunferencia interna de los segmentos vasculares en el momento de la relajación. A continuación, los segmentos vasculares se disponen en una circunferencia interna equivalente a un 90 % de  $L_{100}$ , donde el desarrollo de la fuerza es cercano al máximo (Mulvany & Halpern. *Circ. Res.* 41: 19-26, 1977).

5 Posteriormente, las preparaciones se exponen a 125 nM  $K^+$  (KSSF, sustitución equimolar de NaCl para KCl en SSF) y se mide la respuesta contráctil. Las arterias se contraen con 1  $\mu$ M de norepinefrina (aproximadamente un 80 % de la contracción inducida por KSSF) y se evalúan las respuestas de relajación por adiciones acumulativas de los compuestos a las cámaras. Los segmentos arteriales considerados como desprovistos de endotelio funcional no se relajan con 10  $\mu$ mol/l de acetilcolina.

10

#### **Arterias de resistencia mesentéricas en rata**

15 Ratas Sprague-Dawley con pesos de 300-400 g se sacrifican por inhalación de CO<sub>2</sub>. Se extrae el mesenterio y se introduce en SSF. Las arterias mesentéricas de tercera rama se diseccionan bajo microscopio óptico eliminando el tejido conectivo y se montan como preparaciones en anillo en miógrafos microvasculares Halpern-Mulvany. La tensión isométrica se registra según lo descrito para las arterias de resistencia del pene humanas.

20

#### **Efectos de dobesilato cárlico sobre la relajación inducida por activación de los canales de $K_{(ATP)}$ en arterias peneanas humanas.**

25 Se contraen segmentos arteriales con 1  $\mu$ mol/l de norepinefrina (NE) y, al alcanzar una meseta estable, las arterias son expuestas al abridor de canales  $K^+$  sensibles a ATP ( $K_{(ATP)}$ ), pinacidil (1 nM a 1 mM). Se hace referencia a la parte correspondiente de la descripción de Arena & Kass. *Circ. Res.*, 65: 436-445, 1989, que forma parte de la presentación.

30

A continuación, se lavan las arterias y, tras un periodo de equilibración, se tratan o no (controles) con dobesilato cárlico (10  $\mu$ M) durante 30 min. Tras este periodo, vuelven a evaluarse las respuestas a pinacidil en arterias contraídas con NE.

5

**Efectos de dobesilato cárlico sobre la relajación inducida por activación de los canales de  $K^+$  activados por  $Ca^{2+}$  en arterias peneanas humanas.**

10 Se contraen segmentos arteriales con 1  $\mu$ mol/l de norepinefrina (NE) y, al alcanzar una meseta estable, las arterias son expuestas a acetilcolina (ACh; 1 nM a 10  $\mu$ M) para demostrar la presencia de endotelio. Tras un periodo de lavado y equilibración, las preparaciones que se relajaron en respuesta a ACh vuelven a contraerse con NE y son expuestas a adiciones acumulativas del activador de canales de  $K^+$  activados por  $Ca^{2+}$  ( $K_{(Ca)}$ ), NS1619 (1 nM a 10  $\mu$ M).

15 Se hace referencia a la parte correspondiente de la descripción de Olesen et al. *Eur. J. Pharmacol.*, 251: 53-59, 1994, que forma parte de la presentación. A continuación, se lavan las arterias y, tras un periodo de equilibración, se tratan o no (controles) con dobesilato cárlico (10  $\mu$ M) durante 30 min. Tras este periodo, vuelven a evaluarse las respuestas a NS1619 en arterias contraídas con NE.

20

**Efectos de dobesilato cárlico sobre la relajación inducida por activación de los canales de  $K^+$  activados por  $Ca^{2+}$  en arterias mesentéricas de rata.**

25 Se contraen segmentos arteriales con 1  $\mu$ mol/l de norepinefrina (NE) y, al alcanzar una meseta estable, las arterias son expuestas a ACh (1 nM a 10  $\mu$ M) para probar la presencia de endotelio. Tras un periodo de lavado y equilibración, las preparaciones que se relajaron en respuesta a ACh vuelven a contraerse con NE y son expuestas a adiciones acumulativas del activador de canales de  $K^+$  activados por  $Ca^{2+}$ , NS1619 (1 nM a 10  $\mu$ M). A continuación, se lavan las arterias y, tras un periodo de equilibración, se tratan o no (controles)

30

con dobesilato cálcico (10  $\mu$ M) durante 30 min. Tras este periodo, vuelven a evaluarse las respuestas a NS1619 en arterias contraídas con NE.

Los expertos en el arte de la técnica entienden que los métodos  
5 farmacológicos descritos anteriormente para dobesilato cálcico como componente (A) y pinacidil o NS1619 como componente (B) pueden llevarse a cabo de forma análoga para otros compuestos (A) y/o (B).

#### **Métodos in-vivo**

10 La actividad in-vivo de la combinación de principio activo se prueba según se describe en la referencia de Sáenz de Tejada et al. en *Journal of Impotence Research* 2003, 15, 90-93 bajo "Methods – Erectile responses to cavernosal nerve stimulation in anaesthetized rats", que se incorpora aquí por referencia y forma parte de la presentación.

15 La presente invención se ilustra más abajo mediante ejemplos. Dichas ilustraciones sólo se dan a modo de ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

**Ejemplos:****Ejemplo 1:**

5 Cápsula de gelatina dura que comprende dobesilato cálcico y NS1619

|    |                                     |                |
|----|-------------------------------------|----------------|
|    | Dobesilato cálcico                  | 100 mg         |
|    | NS1619                              | 30 mg          |
|    | Celulosa                            | 0.023 g        |
| 10 | Esterato de magnesio                | 0.007 g        |
|    | <u>Dióxido de silicona coloidal</u> | <u>0.005 g</u> |
|    | Peso total                          | 0.535 g        |

15 Las cantidades mencionadas de dobesilato cálcico, NS1619, celulosa, estearato de magnesio y dióxido de silicona coloidal se mezclan bien en un agitador convencional y a continuación se llenan en una cápsula de gelatina dura convencional.

**Ejemplo 2:**

20

Comprimido que comprende dobesilato cálcico y pinacidil

|    |                              |                 |
|----|------------------------------|-----------------|
|    | Dobesilato cálcico           | 100 mg          |
|    | Pinacidil                    | 30 mg           |
| 25 | Almidón de maíz              | 0.0650 g        |
|    | Lactosa                      | 0.0520 g        |
|    | Povidone K-30                | 0.0175 g        |
|    | Monohidrato de ácido cítrico | 0.0125 g        |
|    | Esterato de magnesio         | 0.0020 g        |
| 30 | <u>Bisulfito de sodio</u>    | <u>0.0010 g</u> |
|    | Peso total                   | 0.6500 g        |

Las cantidades mencionadas de dobesilato cálcico, pinacidil, almidón de maíz, lactosa, povidona K-30, monohidrato de ácido cítrico, estearato de magnesio y bisulfito de sodio se mezclan bien en un agitador convencional y, a continuación, se comprimen en una prensa de compresión convencional para formar un comprimido.

## Métodos y datos farmacológicos

### Tejido peneano humano

5 Se obtuvieron biopsias de tejido peneano de varones impotentes que dieron su consentimiento informado en el momento de la inserción de la prótesis peneana. Los tejidos se mantuvieron a 4-6°C en solución M-400 (composición por 100 ml: manitol, 4.19 g;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0.205 g;  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , 0.97 g; KCl, 0.112 g;  $\text{NaHCO}_3$ , 0.084 g) hasta su uso, que fue entre 2 y 16 horas después de la

10 extracción. La parte correspondiente de Angulo et al. *Br. J. Pharmacol.*, 136: 23-30, 2002 se incorpora aquí por referencia y forma parte de la presentación.

### Fármacos y materiales

15 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO) suministró norepinefrina (arterenol), acetilcolina y NS1619. RBI (Natick, MA) suministró Pinacidil. Laboratorios Dr. Esteve (Barcelona, España) suministró dobesilato cálcico (DOBE) (dihidroxi-2,5-bencenosulfonato de calcio, Doxium®). Los fármacos se disolvieron en agua desionizada, excepto NS1619, que se disolvió a una concentración de

20 10 mmol/l en DMSO. Las diluciones subsiguientes se realizaron en agua desionizada.

### Análisis de datos

25 Las respuestas de relajación se expresaron como porcentaje de la relajación total (pérdida de tono) inducida por la adición de 0,1 mM de papaverina HCl a las cámaras al final del experimento. Todos los datos se expresan como media  $\pm$  error estándar. Las curvas completas de concentración-respuesta o frecuencia-respuesta se obtuvieron y compararon con una prueba estadística de análisis de varianza de dos factores (ANOVA) utilizando el programa

30 "StatView" para ordenadores Apple.

Según se ha descrito anteriormente, se determinó el efecto de dobesilato cálcico sobre la relajación de las arterias de resistencia peneanas humanas inducida por pinacidil y en las arterias de resistencia peneanas humanas y en las arterias de resistencia mesentéricas de rata inducida por NS1619.

5 Se halló que dobesilato cálcico potencia significativamente la relajación de las arterias de resistencia peneanas humanas inducida por activación de los canales de  $K_{(ATP)}$  con pinacidil.

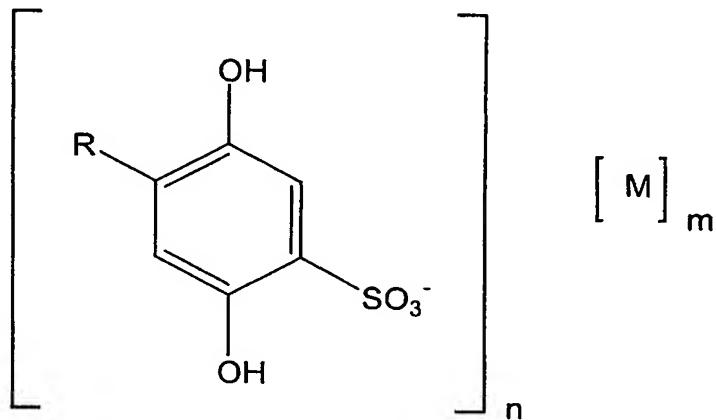
10 Además, dobesilato cálcico potencia fuertemente las respuestas relajantes inducidas por activación de los canales de  $K_{(ca)}$  en las arterias de resistencia peneanas humanas.

15 Este último efecto también se ha observado en las arterias de resistencia mesentéricas de rata, en las que existe relajación mediada por EDHF (*Endothelium-derived-hyperpolarization factor*). Así, dobesilato cálcico aumenta la eficacia de los abridores de los canales de  $K^+$  y por tanto de los canales de  $K^+$ , particularmente los canales de  $K_{(ca)}$ .

**Reivindicaciones:**

1. Combinación de principio activo que comprende

5 (A) al menos un compuesto 2,5-dihidroxibencenosulfónico de fórmula general I,



10

en la cual

15 R representa H o  $\text{SO}_3^-$ ,

M representa al menos un catión

20 n representa 1 o 2

m representa 1 o 2,

opcionalmente en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable, y

(B) al menos un modulador de los canales iónicos de potasio ( $\text{K}^+$ ).

2. Combinación de principio activo según la reivindicación 1, caracterizada porque el (los) catión(es) M se selecciona(n) del grupo consistente en  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $[\text{NH}_{4-x}\text{R}_x]^+$ , en el cual x es 0, 1, 2, 3 o 4 y R representa un radical alquilo  $\text{C}_{1-4}$  ramificado o lineal que puede ser el mismo o diferente con  $x > 1$ .

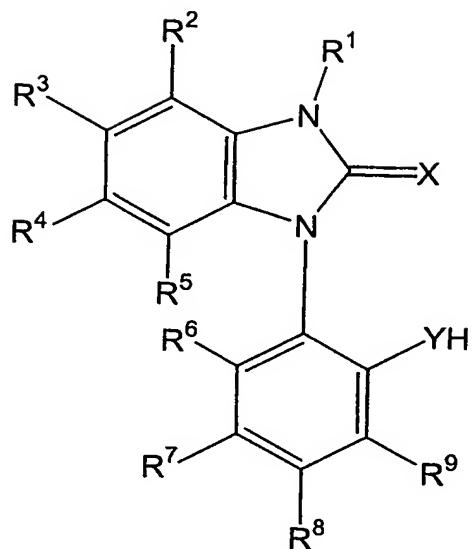
5 3. Combinación de principio activo según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el compuesto de fórmula general I es 2,5-dihidroxibencenosulfonato cálcico (dobesilato cálcico).

10 4. Combinación de principio activo según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el compuesto de fórmula general I es 2,5-dihidroxibencenosulfonato de dietilamonio (etamsilato).

15 5. Combinación de principio activo según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el compuesto de fórmula general I es 2,5-dihidroxibenceno-1,4-disulfonato de bisdietilamonio (persilato).

20 6. Combinación de principio activo según uno o más de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el modulador del comonente (B) es un abridor de los canales iónicos de potasio ( $\text{K}^+$ ).

25 7. Combinación de principio activo según la reivindicación 5, caracterizada porque el abridor de los canales de  $\text{K}^+$  se selecciona del grupo consistente en derivados benzimidazoles de fórmula general I,



5 en la cual

X representa O, S o NCN,

Y representa O u S,

10

$R^1$  representa hidrógeno,  $NH_2$  o alquilo- $C_{1-6}$  ramificado o lineal,

15

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  son cada uno independientemente seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, halógeno,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $OH$ , alcoxi- $C_{1-6}$ ,  $C(=O)$ -fenilo o  $SO_2NR^A R^B$ , en el cual  $R^A$  y  $R^B$ , idénticos o diferentes, representan H o alquilo- $C_{1-6}$ ,

$R^6$  representa hidrógeno o  $NO_2$ ,

20

$R^7$  representa hidrógeno, halógeno, fenilo,  $CF_3$  o  $NO_2$ , o bien

$R^8$  representa hidrógeno o  $NO_2$ ,

o

5  $R^6$  y  $R^7$  o  $R^7$  y  $R^8$  junto con los dos átomos puente de carbono del anillo fenílico forman un anillo carbocíclico  $C_{4-7}$  que puede ser saturado, insaturado o aromático,

10  $R^9$  es hidrógeno, halógeno,  $NO_2$  o  $SO_2NR^A R^B$ , en el cual  $R^A$  y  $R^B$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo- $C_{1-6}$ ,

opcionalmente en forma del solvato correspondiente, o uno de sus solvatos correspondientes, 1-[2-Hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (NS1619), 6-Amino-1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-4-piperidinopirimidina (minoxidil),

15 (R)-(-)-2-[4-(4-Metil-6-oxo-1,4,5,6,-tetrahidropiridazin-3-il)fenilhidrazono]propanodinitrilo (levosimendan), ácido N-[2-Amino-4-(4-fluorobenzilamino)fenil] carbámico éster etílico (retigabina), (-)-3-[5-oxo-2-(trifluorometil)-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolin-4(S)-il]benzonitrilo (ZD-0947),

20 2-Amino-5-(2-fluorofenil)-4-metil-1H-pirrol-3-carbonitrilo (NS-8), (3S, 4R)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-4-(2-oxopiperidin-1-il)-N-fenil-1-benzopiran-6-sulfonamida (KCO-912),

25 (6-cloro-3-(1-metilciclopropilamino)-4H-tieno[3,2-e][1,2,4]tiadiazina-1,1-dióxido (NN-414), ABT-598, clorhidrato de iptakalim, pinacidil, cromakalin, levcromakalin, aprikalim, N-(2-Hidroxietil)piridin-3-carboxamida nitrato ester (nicorandil),  $(\pm)$ -(5-cloro-2-metoxifenil)-1,3-dihidro-3-fluoro-6-(trifluorometil)-2H-indol-2-ona y ((3S)-(+)-(5-cloro-2-metoxifenil)-1,3-dihidro-3-fluoro-6-(trifluorometil)-2H-indol-2-ona (BMS-204352), preferiblemente del grupo consistente en pinacidil y NS1619.

8. Combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque comprende el componente (A) en una cantidad de 0,1  $\mu$ M a 100  $\mu$ M, más preferiblemente de 1  $\mu$ M a 10  $\mu$ M.
- 5 9. Combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque comprende el componente (B) en una cantidad de 0,001  $\mu$ M a 100  $\mu$ M, más preferiblemente de 0,01  $\mu$ M a 10  $\mu$ M.
- 10 10. Medicamento que comprende una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y opcionalmente al menos otro principio activo y/o opcionalmente al menos uno auxiliar.
- 15 11. Medicamento según la reivindicación 10 para la profilaxis y/o tratamiento de disfunción sexual masculina, preferiblemente disfunción eréctil, disfunción sexual femenina, hipertensión, diabetes mellitus de tipo I, diabetes mellitus de tipo II, hipercolesterolemia, inestabilidad vesical, incontinencia urinaria, asma, lesión isquémica, insuficiencia isquémica cerebral, enfermedades cardiovasculares, parto prematuro o detención del parto para preparación a cesárea, estimulador del crecimiento capilar, epilepsia, trastornos del aparato digestivo incluyendo úlceras y/o dispepsia, espasmos e inflamación, así como enfermedades inflamatorias y cáncer.
- 20 12. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de disfunción sexual masculina, preferiblemente disfunción eréctil.
- 25 13. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de disfunción sexual femenina.
- 30

14. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de hipertensión.
- 5 15. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de diabetes mellitus de tipo I y/o diabetes mellitus de tipo II.
- 10 16. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de hipercolesterolemia.
- 15 17. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de inestabilidad vesical.
- 20 18. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de incontinencia urinaria.
- 25 19. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de asma.
20. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de lesión isquémica.
- 30 21. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de insuficiencia isquémica cerebral.

22. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

5

23. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de parto prematuro.

10

24. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para detención del parto para preparación a cesárea.

15

25. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para profilaxis y/o tratamiento de alopecias.

20

26. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para profilaxis y/o tratamiento de epilepsia.

25

27. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para profilaxis y/o tratamiento de úlcera gastroduodenal y/o dispepsia.

28. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para profilaxis y/o tratamiento de espasmos gastrointestinales.

30

29. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para profilaxis y/o tratamiento de inflamación gastrointestinal.

30. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias.

5

31. Uso de una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un medicamento para profilaxis y/o tratamiento de cáncer.

10

32. Formulación farmacéutica que comprende una combinación de principio activo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y opcionalmente al menos otro principio activo y/o opcionalmente al menos uno auxiliar.

15

33. Formulación farmacéutica según la reivindicación 32, caracterizada porque es adecuada para administración oral.

34. Formulación farmacéutica según la reivindicación 33, caracterizada porque el medicamento está en forma de comprimido, cápsula o suspensión.

20

35. Formulación farmacéutica según la reivindicación 33, caracterizada porque está en forma de multipartículas, preferiblemente pellets o gránulos, opcionalmente comprimidos en un comprimido, llenados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado.

25

36. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35 caracterizada porque comprende componente (A) y/o componente (B) al menos parcialmente en una forma de liberación sostenida.

30

37. Formulación farmacéutica según la reivindicación 36, caracterizada porque tiene al menos un recubrimiento o matriz que comprende al menos un material de liberación sostenida.

38. Formulación farmacéutica según la reivindicación 37, caracterizada porque el material de liberación sostenida se basa en un polímero semisintético o sintético, natural, no hidrosoluble, opcionalmente modificado, o en una 5 cera o grasa o alcohol graso o ácido graso semisintético o sintético, natural, o en una mezcla de al menos dos de los componentes mencionados.

39. Formulación farmacéutica según la reivindicación 38, caracterizada porque 10 el polímero no hidrosoluble se basa en una resina acrílica, que se selecciona preferiblemente a partir del grupo de los poli(met)acrilatos, más preferiblemente de los polialquilo(C<sub>1-4</sub>)(met)acrilatos, polidialquilamino(C<sub>1-4</sub>)alquilo(C<sub>1-4</sub>) (met)acrilatos y/o copolímeros o mezclas de ellos o una mezcla de al menos dos de los polímeros arriba mencionados. 15

40. Formulación farmacéutica según la reivindicación 38, caracterizada porque los polímeros insolubles en agua son derivados de celulosa, preferiblemente alquilcelulosa, prefiriéndose en especial la etilcelulosa o los ésteres de celulosa. 20

41. Formulación farmacéutica según la reivindicación 38, caracterizada porque la cera es cera de carnauba, cera de abejas, glicerolmonoestearato, glicerolmonobehenato, glicerolditriptalmitoestearato, cera microcristalina o una mezcla de al menos dos de estos componentes. 25

42. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 38-41, caracterizada porque los polímeros se han utilizado en combinación con uno o más plastificantes.

43. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 30 42, caracterizada porque comprende al menos un recubrimiento entérico.

44. Formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 43 , caracterizada porque comprende al menos un recubrimiento de liberación inmediata que comprende componente (A) y/o componente (B).
- 5 45. Formulación farmacéutica según la reivindicación 32, adecuada para administración parenteral, preferiblemente administración intravenosa.